

胆汁酸代谢-TGR5轴调控腹泻型肠易激综合征的作用机制及中医药相关研究进展*

袁亚利, 李军祥, 毛堂友, 张 焱, 谢春娥**

(北京中医药大学东方医院 北京 100078)

摘要:腹泻型肠易激综合征(Diarrhea-predominant IBS, IBS-D)是一种功能性肠病,其发病机制尚未完全阐明,目前亦缺乏确切有效的治愈方法。近年来大量研究显示,胆汁酸代谢失常可激活G蛋白偶联胆汁酸受体5(G-protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5)信号通路的活性,诱导肠嗜铬细胞、肠L细胞、肠巨噬细胞等异常分泌5-羟色胺、降钙素基因相关肽、胰高血糖素样肽-1及炎症因子等,从而导致肠道动力异常、内脏敏感性增加以及肠黏膜低级别炎症等,最终引发IBS-D,因此,胆汁酸代谢-TGR5轴在IBS-D的发生发展中起着重要的调节作用。本文从胆汁酸代谢-TGR5轴入手,总结近年来国内外文献,旨在阐明其调控IBS-D的作用及其机制,并与中医药论治相结合,为IBS-D的治疗提供新的思路。

关键词:腹泻型肠易激综合征 胆汁酸代谢 TGR5 调控作用 机制研究 潜在靶点

doi: 10.11842/wst.20211128007 中图分类号: R574.4 文献标识码: A

肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)是一种以反复发作的腹痛伴有与排便相关或排便频率、性状发生改变的功能性肠病^[1],基于中国普通人群的基本特征,专家将腹胀、腹部不适纳入了中国患者的诊断中^[2]。2020年,一项基于罗马Ⅲ、Ⅳ诊断标准对IBS全球患病率的系统评价和荟萃分析发现,IBS的全球患病率为3.8%~9.2%,其中基于罗马Ⅳ诊断的患病率明显较罗马Ⅲ低^[3]。由于诊断标准、研究方法以及特有地域、饮食习惯等的不同,各个国家IBS的患病率存在很大的差异,其中欧美国家的患病率明显高于其他国家^[1]。我国IBS的患病率约为1.4%~11.5%^[2]。临床上根据患者的排便习惯参照布里斯托粪便形式量表(Bristol stool form scale)将IBS分为腹泻型(Diarrhea-predominant IBS, IBS-D),便秘型(Constitution-predominant IBS, IBS-C),腹泻便秘交替型(Mixed diarrhea and constipation IBS, IBS-M)以及未定型

(Unspecified IBS, IBS-U)4种亚型,在我国,IBS-D最为常见,约占所有亚型的四分之三^[4]。虽电子结肠镜下并无明显的黏膜病变,但反复发作的临床症状给患者的心理、生理以及生活带来了巨大的压力,反复过度的就诊同样也给社会造成了巨大的医疗负担。因此IBS-D已经成为胃肠病研究领域的热点,是公众和社会关注的重要疾病。

目前,其病因与发病机制尚未完全阐明,现代医学认为主要与内脏高敏感性、肠道微生态改变、胃肠道动力异常、肠上皮屏障功能受损、肠道低级别炎症、食物不耐受、精神心理因素、环境因素、遗传因素以及脑-肠轴功能紊乱等相关,但没有任何一个机制可以独立全面的解释IBS的相关症状,各种机制相互影响、相互作用,共同导致了疾病的发生发展^[5]。其治疗仍存在一定的挑战性^[6],生活方式干预如饮食调整、体育锻炼和减压等对4种亚型的IBS患者都具有重要的意

收稿日期:2021-11-28

修回日期:2022-03-19

* 北京市卫生健康委员会首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发2022-1-4201):痛泻安肠方治疗腹泻型肠易激综合征的临床多中心随机对照研究,负责人:谢春娥;北京中医药大学2019年度基本科研业务科研创新团队项目(2019-JYB-TD004):中医药防治肠道相关疾病的临床与基础研究,负责人:谢春娥。

** 通讯作者:谢春娥,教授,主任医师,博士生导师。主要研究方向:中医药防治慢性胃肠病及肝病的研究。

义,药物治疗多为对症治疗,对于IBS-D患者常用的药物选择包括抗生素(如利福昔明)、外周阿片激动剂、胆汁酸螯合剂、微生态制剂、混合阿片激动剂/拮抗剂和血清5-羟色胺受体3(5-HT₃)拮抗剂等,伴有焦虑抑郁的患者常配合抗焦虑、抑郁治疗,但这些治疗方法疗效不稳定且存在不良反应,因此,IBS-D的有效治疗成为研究的重点。

最近大量研究显示,IBS-D患者存在胆汁酸代谢紊乱,肠道中增加的胆汁酸可以异常激活其相关受体,作为胆汁酸的重要受体,TGR5的异常激活可引起一系列下游信号通路的变化,从而导致相关症状的发生。故胆汁酸代谢-TGR5轴的调控可能与IBS-D的发生发展密切相关,且其可能是中医药治疗IBS-D的潜在靶点。本综述从胆汁酸代谢-TGR5轴入手,阐明其调控IBS-D的作用及其机制,并结合中医药论治,为IBS-D的治疗提供新的思路。

1 胆汁酸

1.1 胆汁酸的合成与代谢

胆汁酸来源于胆固醇,其代谢主要发生在肝脏和肠道,在肝脏中,通过经典(中性胆汁酸途径)和旁路(酸性胆汁酸途径)两种途径合成,经典途径由限速酶胆固醇7 α -羟化酶(Cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)启动,将胆固醇分解为7 α -羟基胆固醇,进而通过微粒体甾醇12 α -羟化酶(Sterol 12 α -hydroxylase, CYP8B1)及线粒体甾醇27-羟化酶(Sterol 27-hydroxylase, CYP27A1)的作用,最终在肝脏中合成胆酸(Cholic acid, CA)和鹅去氧胆酸(Chenodeoxycholic acid, CDCA),经典途径占总胆汁酸产量的90%以上,被认为是主要的胆汁酸生物合成途径。旁路途径由CYP27A1启动,将胆固醇分解为27-羟基胆固醇,随后在限速酶7 α -羟化酶(7 α -hydroxylase, CYP7B1)的作用下,最终转化为CDCA^[6-7]。CA和CDCA被转运到过氧化物酶体中并与牛磺酸和甘氨酸结合形成牛磺胆酸(Taurocholic acid, TCA)、甘氨胆酸(Glycocholic acid, GCA)、牛磺鹅脱氧胆酸(Taurochenodeoxycholic acid, TCDCA)和甘氨鹅脱氧胆酸(glycochenodeoxycholic acid, GCDCA)等结合型胆汁酸。在小鼠中,大部分CDCA通过甾醇-6 β -羟化酶(Sterol-6 β -hydroxylase, CYP2C70)转化为 α -鼠胆酸(α -muricholic acid, α -MCA)和 β -鼠胆酸(β -muricholic acid, β -MCA)。这些胆汁

酸分泌到胆道中并储存于胆囊中,随胆汁一起排泄到肠道^[8]。

在回肠远端,胆汁酸可以被顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(Apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT)有效地重吸收,并且通过门静脉血运回肝脏中,继而再分泌到胆汁中,这个过程即胆汁酸的肝肠循环。未参加肝肠循环的胆汁酸在结肠通过具有胆汁盐水解酶(Bile salt hydrolases, BSH)活性的肠道微生物群进行解偶联,BSH主要来自包括拟杆菌、梭状芽孢杆菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、球肠菌和李斯特菌等微生物群的细胞质酶^[8-10],解偶联之后的游离胆汁酸通过脱氢、脱羟基、差向异构化等方式被梭菌和真杆菌代谢为次级胆汁酸,主要包括脱氧胆酸(Deoxycholic acid, DCA)、石胆酸(Lithocholic acid, LCA)、鼠氧胆酸(Murideoxycholic acid, MDCA),其中DCA和LCA在一定程度上会被重新吸收返回肝脏^[9]。此外,肠道微生物还参与调节胆汁酸的信号通路,从而影响宿主的代谢。而胆汁酸对肠道菌群的组成具有调节作用,且可以控制肠道细菌过度生长,二者相互联系,相互影响,共同维持宿主的健康^[11]。代谢过程详见图1。

1.2 胆汁酸代谢异常与IBS-D

胆汁酸主要在肠道中吸收代谢,其吸收代谢紊乱可以造成一系列疾病,如胆汁酸相关腹泻、胆汁淤积、2型糖尿病和非酒精性肝病/非酒精性脂肪性肝炎等^[12]。越来越多的研究发现,胆汁酸代谢异常与IBS-D的发生发展密切相关。IBS-D患者存在粪便胆汁酸增加的情况^[13-16],这可能与胆汁酸吸收不良相关^[17]。然而,Peleman等^[18]的研究显示,无明显胆汁酸吸收不良的IBS-D患者其粪便总胆汁酸及粪便初级胆汁酸浓度仍显著高于正常组,且增加的胆汁酸与结肠的传导速度以及粪便含水量密切相关。一项研究通过临床及基础实验观察了IBS-D中肠道菌群与胆汁酸过度排泄的相关性,结果显示富含梭状芽孢杆菌的肠道微生物群导致了IBS-D患者胆汁酸的过度排泄^[19]。Wei等^[20]的研究发现,IBS-D患者粪便中总胆汁酸及初级胆汁酸增加,而次级胆汁酸减少,同时患者存在肠道菌群失调,故胆汁酸代谢异常可能与肠道菌群失调密切相关。

此外,胆汁酸代谢障碍不仅可以影响肠道菌群,使肠道黏膜的微生物屏障功能受损,还可以通过调节肠上皮细胞的凋亡及肠道紧密连接蛋白的表达从而参与肠道黏膜的物理屏障功能,通过影响黏液分泌及

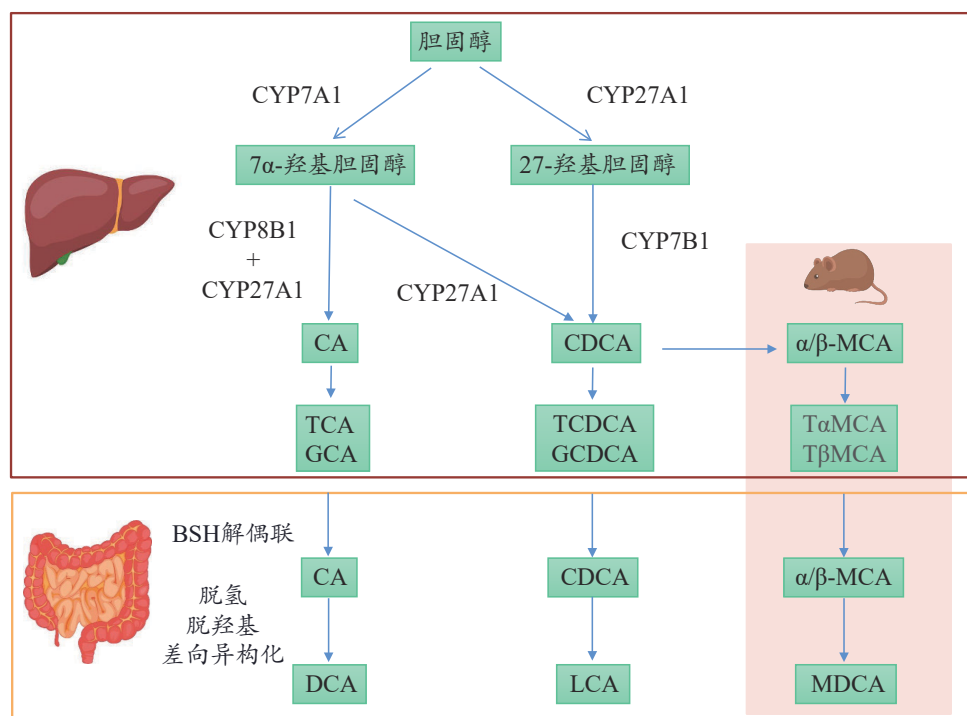


图1 胆汁酸合成代谢图

潘氏细胞分泌抗菌肽,调节肠上皮内黏液层的性质从而参与肠上皮的化学屏障功能,通过调节肠上皮细胞炎症因子(如白介素8、白介素1和白介素6)的产生从而参与肠道的免疫屏障功能^[21]。且胆汁酸缺乏、过量亦/或成分异常都会直接或间接导致肠上皮屏障功能障碍,包括破坏肠上皮紧密连接蛋白的结构、诱导肠黏膜上皮细胞凋亡和抑制细胞再生,甚至破坏细胞膜和线粒体膜进而直接损伤肠上皮细胞^[22]。除参与肠黏膜的屏障功能,胆汁酸代谢异常还可能导致IBS-D患者内脏超敏反应,Castro等^[23]的研究显示,TGR5激动剂可以导致小鼠内脏敏感性增高,而对于TGR5^{-/-}小鼠则无相关作用。

总之,胆汁酸代谢紊乱与IBS-D的发生发展密切相关,肠道菌群作为初级胆汁酸分解为次级胆汁酸的重要媒介,在胆汁酸的代谢过程中起到了重要的作用,肠道菌群的紊乱可能导致胆汁酸的代谢失衡,而胆汁酸代谢紊乱可能通过其引起的一系列信号通路,导致肠道传导速度加快,破坏肠黏膜屏障功能,增加内脏高敏感性进而导致IBS-D相关症状的出现。

2 胆汁酸代谢-TGR5轴与IBS-D

TGR5也称为GPBAR1或胆汁酸的膜型受体

(Membrane-type receptor for bile acids, M-BAR),是一种重要的胆汁酸受体^[24],其在多种组织及细胞中均有表达,包括脂肪细胞、巨噬细胞、胆囊上皮细胞、肝窦内皮细胞、肝枯否细胞、肠嗜铬细胞、肠L细胞以及肠道神经元等^[23,25-28]。TGR5受体可以被各级胆汁酸激活,但对次级胆汁酸的敏感度大于初级胆汁酸,其中对牛磺石胆酸(Taurolithocholic acid, TLCA)最为敏感,其次为LCA、DCA等^[29]。TGR5激活可以促进结肠蠕动,其过度表达会加速结肠转运,而TGR5缺乏则具有相反的效果甚至可以导致便秘的发生,TGR5是胆汁酸诱导结肠运动改变的关键介质^[30]。Zhai等^[31]的研究显示,“胆汁酸-TGR5轴”可以参与调控结肠紧密连接蛋白的表达,对修复肠上皮屏障的损伤具有重要的意义。因此,胆汁酸代谢-TGR5轴与IBS-D的发生发展密切相关。

2.1 肠嗜铬细胞

肠嗜铬细胞(Enterochromaffin cell, EC)是由肠基底干细胞分化的一种肠内分泌细胞,虽然在肠上皮细胞中占比极少,但参与肠道免疫调节,是肠道中的化学感受器,在调控胃肠道功能中扮演着重要的角色^[32]。在结肠中,胆汁酸激活EC上的TGR5,以诱导血清素5-羟色胺(5-HT)的释放,从而激活内在初级传入神经

元上的5-HT受体,5-HT受体参与调节胃肠道运动、分泌功能以及内脏高敏感性,与IBS-D密切相关^[33-34]。尽管可能存在一些不良反应,但5-HT受体拮抗剂如阿洛司琼、雷莫司琼等,可以通过延长小肠和大肠的转运时间及降低内脏高敏感而有效缓解IBS-D的相关症状^[35-37]。此外,TGR5的激活可以直接或间接刺激降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)的释放,作为一种脑肠肽,CGRP是脑-肠轴的重要调节因子,参与调控IBS-D患者的内脏高敏感性,促进结肠蠕动,与腹痛、腹泻等临床症状密切相关^[30,38]。相关研究显示,IBS-D患者存在5-HT及CGRP增高,下调5-HT和CGRP水平可以降低内脏高敏感从而达到治疗目的^[39-40]。

2.2 肠L细胞

肠L细胞也是一种肠道内分泌细胞,其表面表达多种G蛋白偶联受体,主要分泌胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)和肽YY(PYY),从而参与机体能量代谢,调节肠道的运动和修复^[41]。管腔胆汁酸结合并激活肠L细胞上的TGR5以诱导GLP-1的分泌,GLP-1不仅参与葡萄糖稳态的调节,而且参与调控胃肠道动力。Amato等^[42]的研究显示,GLP-1激活相关受体可以抑制结肠的收缩,但亦有研究发现,其对十二指肠及结肠的自发收缩并没有明显的影响^[43]。Chen等^[44]对不同亚型IBS中GLP-1及其受体表达进行研究,结果发现IBS-C组血清GLP-1及其受体的水平高于IBS-D组,GLP-1升高可能通过抑制大鼠的小肠转运从而导致便秘。因此,胆汁酸代谢-TGR5轴参与调控IBS-D的结肠传导速度。

2.3 巨噬细胞

巨噬细胞几乎存在于成年哺乳动物的所有器官中,是一种重要的免疫调节细胞,在组织稳态和炎症的消退中发挥关键作用。其包括两种不同的表型:M1巨噬细胞不仅可以分泌细胞因子,激活内皮细胞以启动炎症反应,而且还可以诱导其他免疫细胞募集到炎症组织中以维持炎症反应;而M2巨噬细胞则可以释放抗炎介质,具有促进炎症消退,吞噬凋亡细胞,协调组织完整性的作用^[45-46]。胆汁酸激活结肠中M1巨噬细胞上的TGR5,可以增加原癌基因蛋白质c-Myc的激活从而导致巨噬细胞的凋亡、增值和炎症反应,也可以通过激活NF- κ B进而促进白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子释放;另一方面,胆汁酸激活M2巨噬细胞上的TGR5,则可以促进抗炎因子白细胞介素10(Interleukin-10, IL-10)的激活,减少组织的炎症反应^[47-48]。因此,胆汁酸-TGR5轴控制着肠道中促炎和抗炎细胞因子之间的复杂平衡。虽然IBS-D是一种功能性肠病,电子结肠镜检查并无明显的黏膜异常,但研究发现,IBS-D患者肠黏膜中存在炎症因子的浸润,其肠上皮紧密连接蛋白表达破坏,肠道通透性增加,肠黏膜屏障的完整性受损^[49-50]。因此,胆汁酸代谢-TGR5轴参与调控IBS-D的肠道低级别炎症。

综上,胆汁酸代谢紊乱可以异常激活肠EC细胞、肠L细胞以及肠巨噬细胞上的TGR5,诱导5-HT、CGRP、GLP-1及炎症因子等的异常释放,从而导致肠道动力异常、内脏敏感性增加以及肠黏膜低级别炎症等,最终引发IBS-D,因此,胆汁酸代谢-TGR5轴在IBS-D的发生

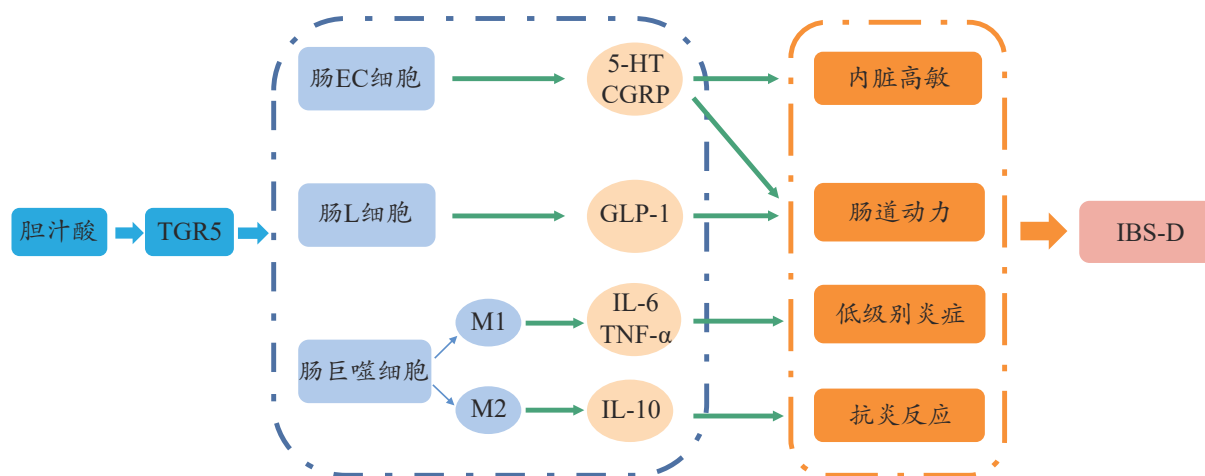


图2 胆汁酸-TGR5轴与IBS-D关系

发展中具有重要的调节作用。作用图详见图2。

3 胆汁酸代谢-TGR5轴可能是中医药治疗IBS-D的潜在靶点

3.1 从中医角度认识胆汁酸代谢-TGR5轴

中医并无IBS-D的相关病名记载,通常根据其症状归属于“腹痛”、“泄泻”、“郁证”等范畴。IBS-D病位在肠,但与肝脾密切相关,其主要病机为肝郁脾虚。脾主运化水谷及水液,脾虚则运化失调,水谷不化,水湿不运,下迫大肠,则为泄泻;水湿积聚中焦,则气机不利,不通则痛,故发腹痛。肝主疏泄,能疏通畅达全身气机,进而促进精血津液的运行输布,亦主调畅情志,肝气郁结不舒,水谷津液运行不畅可直接导致泄泻的发生,还会横逆克于脾土,正如叶桂云:“肝病必犯土,是侮其所胜也,克脾则腹胀,便或溏或不爽”。现代医家对于其发病机制有较多认识,但多认为主要与肝脾功能失常相关,脾虚湿盛为本,肝气郁结贯穿疾病的全过程,其治疗多以健脾、疏肝、燥湿为主^[51-52]。IBS-D的中医证候分布规律发现,肝郁脾虚证在所有证型中占比最多^[53],也印证了肝郁脾虚这一病机在IBS-D的发病中具有重要的意义。

研究发现,胆汁酸代谢-TGR5轴失衡与中医肝郁脾虚的内涵相吻合。人体肠道中有10万亿到100万亿个微生物,包括细菌、病毒、真菌、真核生物和古细菌等,其中有益菌和致病菌相互制衡,相互影响,共同维持肠道微生态的平衡,参与肠道免疫反应的建立^[54]。而肠道微生态的平衡与中医学“脾土”的功能密切相关,肠道菌群失衡患者会出现纳差、腹胀、腹痛、泄泻亦或便秘等消化道症状,而这些症状与中医脾胃虚弱,运化失司密切相关。此外,肠道菌群参与机体对营养物质的消化吸收以及机体的免疫防御功能,这些与“脾为后天之本,气血生化之源”、“脾旺不受邪”等中医脾脏的相关功能相一致^[55]。Peng等^[56]对53例脾虚患者和35例健康受试者的肠道菌群分析发现,脾虚患者中肠道巴氏菌和普雷沃氏菌属显著减少,而拟杆菌属显著增加。郑昊龙等^[57]通过对脾虚模型大鼠和正常大鼠的肠道菌群分布研究发现,脾虚状态下大鼠肠道菌群多样性和丰富度发生变化,这导致了大鼠的体重减轻及代谢功能降低。同时,在健脾补气类中药对肠道菌群调节作用的研究中发现,无论是单味中药还是中药复方,都可以通过调节肠道菌群进而加强肠道黏

膜的免疫防御功能^[58],并且可以通过调节肠道菌群影响血清脑肠肽水平,以维持肠道的正常运动功能,达到治疗IBS-D的作用^[59]。进一步证明脾虚失于运化可导致肠道菌群的紊乱,而作为胆汁酸代谢的重要环节,肠道菌群的紊乱可直接导致胆汁酸的代谢失调,从而异常激活TGR5,通过影响肠道黏膜屏障功能及肠道运动功能等,导致IBS-D的发生。

此外,作为胆汁的重要组成部分,胆汁酸的分泌、贮存和排泄都依赖于肝气的疏泄功能,肝失疏泄,则肝胆气机不利,胆腑阻塞不通,胆汁酸代谢紊乱。高颖等^[60]认为胆汁酸分泌异常是肝气郁结的微观体现。具有疏肝理气作用的中药复方在胆汁酸的合成及代谢中起到了非常重要的作用。Jia等^[61]的研究发现,柴胡疏肝可以提高大鼠牛磺鹅去氧胆酸(Taurochenodeoxycholic acid, TUDCA)的水平,其通过上调与代谢相关的Baat基因从而影响胆汁酸的合成、排泄。此外,抑郁可能与外周原发性和继发性的胆汁酸代谢异常有关,抑郁模型小鼠海马内胆汁酸受体存在显著变化,其中TGR5减少,而法尼醇受体(Farnesyl X receptor, FXR)增加^[62]。故中医肝木疏泄的功能与胆汁酸代谢密切相关,肝郁不舒,则胆汁酸代谢紊乱,可异常激活TGR5信号通路,从而出现大肠传导失司,肠道动力异常等情况。肝郁脾虚是IBS-D患者的基本病机,肝气郁结不舒,脾虚运化失司则水谷不运,湿邪积聚,湿为阴邪,易伤阳气,阳气受损,机体卫外不足,肠道免疫功能降低,肠腔中失调的微生物损伤肠黏膜屏障,导致肠道通透性及敏感性增加,患者出现腹痛、腹泻等IBS-D的相关症状。

因此,胆汁酸代谢-TGR5轴介导的内脏高敏及肠道动力异常等,与中医“肝郁脾虚”的病机暗相契合,故而胆汁酸代谢-TGR5轴可能是中医药疏肝健脾法治疗IBS-D的潜在靶点。

3.2 疏肝健脾法可能通过“胆汁酸代谢-TGR5轴”发挥治疗作用

疏肝健脾法不仅可以有效缓解IBS-D患者腹痛、腹泻等相关症状,还可以改善患者的生活质量和调整焦虑抑郁行为^[63]。作为疏肝健脾法治疗IBS-D的代表方剂^[64],痛泻要方加减可以纠正患者肠道菌群失调,进而影响血清CGRP、5-HT、血管活性肠肽(Vasoactive intestinal peptide, VIP)等脑肠肽分泌,降低内脏高敏感状态,还可以改善患者肠道通透性,修复肠黏膜屏

障,有效缓解 IBS-D 患者的临床症状,从而提高患者的生活质量^[65-67]。王艳天等^[68]发现具有疏肝理气、健脾止泻作用的柴参解郁汤可以通过调节 IBS-D 模型小鼠胆汁酸代谢,以保护肠黏膜屏障,调节肠道通透性,进而缓解小鼠的腹泻症状。此外,马兴婷等^[59]发现健脾祛湿法可以调节 IBS-D 患者的肠道菌群,进而降低患者脑肠肽水平,调节肠道动力,达到改善患者相关症状的作用。因此,疏肝健脾法可能通过调节肠道菌群,影响“胆汁酸代谢-TGR5 轴”,改善内脏高敏感、肠道动力、肠黏膜屏障等功能进而发挥 IBS-D 的治疗作用。由此可见,调控“胆汁酸代谢-TGR5 轴”的活性可能是中医药疏肝健脾法治疗 IBS-D 的重要机制之一,遗憾的是,当前缺乏直接相关的研究进行证实。

我们团队基于《医方考》:“泻责之脾,痛责之肝;肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故令痛泻”的理论,结合当今社会背景下 IBS-D 患者肝郁脾虚,湿邪内盛,多夹寒夹热的特点,在《丹溪心法》痛泻要方的基础上,创建以疏肝健脾、祛湿止泻为主要作用的痛泻安肠方(炒白术、炮姜、炒白芍、乌梅、陈皮、黄连、蝉衣),前期临床研究显示,痛泻安肠方联合匹维溴铵片治疗 IBS-D 在缓解患者腹痛及降低 IBS-SSS 评分方面明显优于单纯使用匹维溴铵片,且患者用药期间无明显不良反应^[69]。动物实验研究显示,痛泻安肠方可降低模型大鼠的粪便含水量和粪便 Bristol 评分,降低血清 P

物质(P substance, SP)、5-HT、CGRP 等脑肠肽的水平,其可能参与调控 IBS-D 模型大鼠的内脏高敏感机制,以达到治疗目的^[70-71]。然而,痛泻安肠方是否通过调控胆汁酸代谢,异常激活 TGR5,引起下游脑肠肽水平的变化,进而改善 IBS-D 的内脏高敏感机制尚待进一步研究证实。

4 总结与展望

IBS-D 的致病机制尚未完全阐明,众多学者一致认为是由内脏高敏感、肠道微生态改变、胃肠道动力异常、肠上皮屏障功能受损、肠道低级别炎症、食物不耐受、胆汁酸代谢紊乱以及脑-肠轴互动失调等多种因素相互作用,共同诱发而成,其治疗主要包括药物、饮食、心理和行为疗法,并且常以多种疗法相互结合以达最终的治疗目的,但临床仍存在远期疗效不稳定,具有不同程度的不良反应、容易反复发作等问题。近年来,越来越多的研究发现胆汁酸代谢-TGR5 轴失调与 IBS-D 的发生发展密切相关,其可能通过影响肠道微生态、肠黏膜屏障功能、内脏高敏感性、胃肠道动力及脑-肠轴互动等进而参与 IBS-D 的发生。同时胆汁酸代谢-TGR5 轴与中医“肝郁脾虚”的相关病机暗相契合。因此,胆汁酸代谢-TGR5 轴可能成为中医疏肝健脾法治疗 IBS-D 的潜在靶点,但目前相关研究较少,未来还需要更深入和广泛的研究进行验证。

参考文献

- Douglas A, Drossman LC, William DC. 罗马IV功能性胃肠病肠-脑互动异常. 科学出版社, 2016:417-642.
- 中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组, 中华医学会消化病学分会胃肠动力组. 2020年中国肠易激综合征专家共识意见. 中华消化杂志, 2020, 40(12):803-818.
- Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5(10):908-917.
- 陈懿榕, 林柳兵, 李勇. 腹泻型肠易激综合征中西医结合研究进展探微. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(22):2496-2500.
- Bonetto S, Fagoonee S, Battaglia E, et al. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(7-8):709-715.
- Chiang J Y. Bile acid metabolism and signaling. *Compr Physiol*, 2013, 3(3):1191-1212.
- Yang Y, Zhang J. Bile acid metabolism and circadian rhythms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5):G549-G563.
- Chen M J, Liu C, Wan Y, et al. Enterohepatic circulation of bile acids and their emerging roles on glucolipid metabolism. *Steroids*, 2021, 165: 108757.
- Kriaa A, Bourgin M, Potiron A, et al. Microbial impact on cholesterol and bile acid metabolism: current status and future prospects. *J Lipid Res*, 2019, 60(2):323-332.
- Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and *Microbiota* and its impact on host metabolism. *Cell Metab*, 2016, 24(1):41-50.
- Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, et al. The role of the gut *Microbiota* in bile acid metabolism. *Ann Hepatol*, 2017, 16: S21-S26.
- Ticho A L, Malhotra P, Dudeja P K, et al. Intestinal absorption of bile acids in health and disease. *Compr Physiol*, 2019, 10(1):21-56.
- Camilleri M, Busciglio I, Acosta A, et al. Effect of increased bile acid synthesis or fecal excretion in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(10):1621-1630.

- 14 Camilleri M. Bile acid diarrhea: Prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*, 2015, 9(3):332–339.
- 15 李攀, 孙凤霞, 李晓玲, 等. 胆汁酸代谢异常与肠易激综合征相关性研究. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(1):110–113.
- 16 魏薇, 姚树坤. 胆汁酸及其受体与腹泻型肠易激综合征的相关研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(12):1420–1424.
- 17 Slattery S A, Niaz O, Aziz Q, *et al.* Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(1): 3–11.
- 18 Peleman C, Camilleri M, Busciglio I, *et al.* Colonic transit and bile acid synthesis or excretion in patients with irritable bowel syndrome–diarrhea without bile acid malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(5):720–727.
- 19 Zhao L, Yang W, Chen Y, *et al.* A Clostridia-rich microbiota enhances bile acid excretion in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Clin Invest*, 2020, 130(1):438–450.
- 20 Wei W, Wang H F, Zhang Y, *et al.* Altered metabolism of bile acids correlates with clinical parameters and the gut microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(45):7153–7172.
- 21 胡静怡, 沈洪, 朱磊, 等. 胆汁酸在炎症性肠病中作用的研究进展. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(1):108–113.
- 22 陈泽洋, 刘玉村, 王鹏远. 胆汁酸与肠黏膜机械屏障功能关系的研究进展. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(9):967–970.
- 23 Castro J, Harrington A M, Lieu T, *et al.* Activation of pruritogenic TGR5, MrgprA3, and MrgprC11 on colon-innervating afferents induces visceral hypersensitivity. *JCI Insight*, 2019, 4(20):e131712.
- 24 Kawamata Y, Fujii R, Hosoya M, *et al.* A G protein-coupled receptor responsive to bile acids. *J Biol Chem*, 2003, 278(11):9435–9440.
- 25 Keitel V, Cupisti K, Ullmer C, *et al.* The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gallbladders. *Hepatology*, 2009, 50(3):861–870.
- 26 Keitel V, Reinehr R, Gatsios P, *et al.* The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells. *Hepatology*, 2007, 45(3):695–704.
- 27 Keitel V. Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(1):78–84.
- 28 Poole D P, Godfrey C, Cattaruzza F, *et al.* Expression and function of the bile acid receptor GpBAR1 (TGR5) in the murine enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(7):814–825, e227–8.
- 29 Bunnett N W. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol*, 2014, 592(14):2943–2950.
- 30 Alemi F. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*, 2013, 144(1):145–154.
- 31 Zhai Z Y, Niu K M, Liu Y C, *et al.* The gut Microbiota–bile acids–TGR5 axis mediates *Eucommia ulmoides* leaf extract alleviation of injury to colonic epithelium integrity. *Front Microbiol*, 2021, 12: 727681.
- 32 朱敏佳, 杨泽俊, 王菲菲, 等. 肠嗜铬细胞与胃肠道疾病的研究进展. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(2):117–124.
- 33 Zhang Y. LncRNA *XIST* modulates 5-hydroxytryptophan-induced visceral hypersensitivity by epigenetic silencing of the *SERT* gene in mice with diarrhea-predominant IBS. *Cell Signal*, 2020, 73:109674.
- 34 Yu Y, Villalobos-Hernandez E C, Pradhananga S, *et al.* Deoxycholic acid activates colonic afferent nerves via 5-HT₃ receptor-dependent and-independent mechanisms. *m J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(3):G275–G284.
- 35 Binienda A, Storr M, Fichna J, *et al.* Efficacy and safety of serotonin receptor ligands in the treatment of irritable bowel syndrome: A review. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(15):1774–1781.
- 36 Spiller R C. Targeting the 5-HT₃ receptor in the treatment of irritable bowel syndrome. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11(1):68–74.
- 37 Black C J, Burr N E, Camilleri M, *et al.* Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*, 2020, 69(1):74–82.
- 38 周晓凤, 王晓妍, 曹志群. 基于脑-肠轴探析肠易激综合征发病机制. *山东中医药大学学报*, 2021, 45(1):68–71.
- 39 Wang X H, Lan Y, Zeng Z P, *et al.* Therapeutic mechanism of steaming umbilical cord therapy with Chinese herbal medicine on a rat model of IBS-D via the PAR-2/TRVP₁ pathway. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 6288–6296.
- 40 Tan X, Pei W J, Xie C E, *et al.* Tongxie anchang decoction relieves visceral hypersensitivity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome rats by regulating the NGF/TrkA signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6679348.
- 41 Lewis J E, Miedzybrodzka E L, Foreman R E, *et al.* Selective stimulation of colonic L cells improves metabolic outcomes in mice. *Diabetologia*, 2020, 63(7):1396–1407.
- 42 Amato A, Baldassano S, Liotta R, *et al.* Exogenous glucagon-like peptide 1 reduces contractions in human colon circular muscle. *J Endocrinol*, 2014, 221(1):29–37.
- 43 Amato A, Cinci L, Rotondo A, *et al.* Peripheral motor action of glucagon-like peptide-1 through enteric neuronal receptors. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(6):664–e203.
- 44 Chen Y, Li Z Y, Yang Y, *et al.* Role of glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of experimental irritable bowel syndrome rat models. *Int J Mol Med*, 2013, 31(3):607–613.
- 45 Funes S C, Rios M, Escobar-Vera J, *et al.* Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*, 2018, 154(2):186–195.
- 46 Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, *et al.* The metabolic signature of macrophage responses. *Front Immunol*, 2019, 10:1462.
- 47 Haselow K, Bode J G, Wammers M, *et al.* Bile acids PKA-dependently induce a switch of the IL-10/IL-12 ratio and reduce proinflammatory capability of human macrophages. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(6): 1253–1264.

- 48 Jia W, Xie G X, Jia W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2):111-128.
- 49 Ivashkin V, Poluektov Y, Kogan E, et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One*, 2021, 16(6):e0252930.
- 50 Lee J Y, Kim N, Park J H, et al. Expression of neurotrophic factors, tight junction proteins, and cytokines according to the irritable bowel syndrome subtype and sex. *J Neurogastroenterol Motil*, 2020, 26(1): 106-116.
- 51 白光. 国医大师周学文应用复方石榴皮煎剂联合七情辨证治疗腹泻型肠易激综合征经验. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(12): 883-886.
- 52 赵蓓蓓, 李京尧, 卫静静, 等. 刘启泉从肝脾不和论治腹泻型肠易激综合征经验. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(10):29-31.
- 53 张艳霞, 赵蓉, 吕双然, 等. 腹泻型肠易激综合征中医证候分布与VIP、SP、5-HT动态变化的相关性分析. *河北中医药学报*, 2022, 37(1):17-20.
- 54 黄艳芬, 刘湘红, 伍浩, 等. 肠黏膜屏障与肠道菌群的相互关系. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(12):1465-1469.
- 55 冯文林, 伍海涛. 从肠道菌群探讨多种疾病从脾论治的机理. *吉林中医药*, 2018, 38(10):1124-1127.
- 56 Peng Y, Zhang S Y, Liu Z W, et al. Gut microbiota and Chinese medicine syndrome: Altered fecal microbiotas in spleen (Pi)-deficient patients. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(1):137-143.
- 57 郑昊龙, 陈丝, 宋因, 等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究. *中医杂志*, 2020, 61(14):1262-1267.
- 58 边甜甜, 司昕蕾, 牛江涛, 等. 脾气虚证与肠道菌群的相关性及健脾益气中药对肠道菌群的调节作用研究进展. *中药药理与临床*, 2022, 38(5):212-217.
- 59 马兴婷, 张慧田. 健脾祛湿方对腹泻型肠易激综合征患者肠道微生态系统的影 响. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6):416-420.
- 60 高颖, 王钧冬, 肖冲, 等. 基于“肠道菌群-胆汁酸互作”论结直肠腺瘤癌变“土虚木郁”病机的生物学内涵. *中医杂志*, 2021, 62(23): 2032-2036.
- 61 Jia H M, Yu M, Ma L Y, et al. Chaihu-Shu-Gan-San regulates phospholipids and bile acid metabolism against hepatic injury induced by chronic unpredictable stress in rat. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1064:14-21.
- 62 吴静, 李学义, 陈京红, 等. 抑郁模型小鼠海马中胆汁酸受体变化的研究. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(12):1628-1634+1627.
- 63 刘慧, 刘力, 王捷虹. 中医疏肝健脾法治疗腹泻型肠易激综合征的Meta分析. *现代中医药*, 2019, 39(4):81-84.
- 64 张声生, 魏玮, 杨俭勤. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017). *中医杂志*, 2017, 58(18):1614-1620.
- 65 姚思杰, 王栩芮, 张明明. 痛泻要方对肝郁脾虚型IBS-D患者的临床疗效及其机制. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12):107-113.
- 66 Hou Q K, Huang Y Q, Zhu Z Y, et al. Tong-Xie-Yao-Fang improves intestinal permeability in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome rats by inhibiting the NF- κ B and Notch signalling pathways. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):337.
- 67 Li J C, Cui H T, Cai Y Z, et al. Tong-Xie-Yao-Fang regulates 5-HT level in diarrhea predominant irritable bowel syndrome through gut Microbiota modulation. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1110.
- 68 王艳天, 顾欣, 王帆, 等. 柴参解郁汤对腹泻型肠易激综合征小鼠粪便胆汁酸代谢轮廓的影响. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(3): 220-227.
- 69 王喜红, 薛晓轩, 裴文婧, 等. 痛泻安肠方治疗肝郁脾虚证腹泻型肠易激综合征的随机对照临床研究. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(12):887-892.
- 70 韩亚飞, 石磊, 贾博宜, 等. 痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠NGF/PLC- γ /TRPV1信号通路表达的干预效应. *中国中医急症*, 2017, 26(12):2069-2073.
- 71 韩亚飞, 王允亮, 郭一, 等. 痛泻安肠方对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠TRPV1表达及血浆SP、CGRP含量的影响. *长春中医药大学学报*, 2018, 34(2):224-227.

The Mechanism and Related Research Progress of Traditional Chinese Medicine of Bile Acid Metabolism-TGR5 Axis Regulating Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome

Yuan Yali, Li Junxiang, Mao Tangyou, Zhang Ye, Xie Chune

(Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: Diarrhea-predominant Irritable bowel syndrome (IBS-D) is a functional bowel disease, whose pathogenesis has not been fully elucidated, and there is no exact and effective cure. In recent years, a large number of studies have shown that abnormal bile acid metabolism can activate the activity of the TGR5 signaling pathway and induce the abnormal secretion of 5-HT, CGRP, GLP-1 and inflammatory factors by intestinal EC cells, intestinal L cells, and

intestinal macrophages, resulting in intestinal motility disorders, visceral hypersensitivity and low-grade intestinal inflammation of the intestinal mucosa, which eventually trigger IBS-D. Therefore, the bile acid metabolism-TGR5 axis plays an important regulatory role in the occurrence and development of IBS-D. Starting from the bile acid metabolism-TGR5 axis, this article summarizes recent domestic and international literature, aiming to elucidate its role in regulating IBS-D and its mechanism, and to provide new ideas for the treatment of IBS-D by combining it with Chinese medicine theory of treatment.

Keywords: Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, Bile acid metabolism, TGR5, Regulation effect, Mechanism research, Potential targets

(责任编辑: 刘玥辰, 审稿人: 王瑀、张志华)